

Received: 24.11.2017  
Accepted: 17.04.2018  
Published: 16.07.2018

## Wpływ insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1 na wewnątrzmaciczny proces wzrastania płodu w ciąży powikłanej cukrzycą ciążową

The influence of IGF-1 on fetal growth during pregnancy complicated by gestational diabetes mellitus

Tomasz Gęca, Maciej Kwiatek, Arkadiusz Krzyżanowski, Anna Kwaśniewska

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży Uniwersytetu Medycznego w Lublinie

### Streszczenie

Insulinopodobny czynnik wzrostu (IGF-1, insulin-like growth factor 1) jest jednym z elementów składowych układu insulinopodobnych czynników wzrostu charakteryzujący się strukturalnym, a także czynnościowym podobieństwem do insuliny, co powoduje, że prawdopodobnie uczestniczy w patogenezie i powikłaniach cukrzycy ciążowej (GDM). IGF-1 jako jeden z ważniejszych czynników wzrostowych *in utero* może znacznie wpływać na wzrastanie płodu i spowodować rozwój makrosomii.

Celem pracy było przedstawienie budowy i funkcji IGF-1 pod kątem zaburzeń metabolizmu węglowodanów w ciąży oraz określenie wpływu IGF-1 na proces wzrastania płodu w GDM.

Proces wewnątrzmacicznego wzrastania płodu jest niezwykle złożony i uzależniony od wielu czynników, w tym także od stężenia IGF-1.

#### Słowa kluczowe:

IGF-1 • cukrzyca ciążowa • makrosomia • płód za duży w stosunku do wieku ciążowego (LGA)

### Summary

Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) is an important part of IGF system. The structure and function of IGF-1 are similar to that of insulin. Thus, IGF-1 may participate both in the gestational diabetes mellitus (GDM) pathogenesis and the development of some complications. IGF-1, as one of the most important growth factors *in utero*, may influence the intrauterine growth leading to fetal macrosomia.

The aim of the study was to present the structure and function of IGF-1 in terms of carbohydrate metabolism disturbances and to determine the role of IGF-1 on fetal growth during pregnancy complicated by GDM.

Fetal growth is an extremely complex process and depends on many factors, including IGF-1 concentration.

#### Keywords:

IGF-1 • gestational diabetes mellitus • macrosomia • LGA

|                    |                           |
|--------------------|---------------------------|
| <b>GICID</b>       | 01.3001.0012.1967         |
| <b>DOI:</b>        | 10.5604/01.3001.0012.1967 |
| <b>Word count:</b> | –                         |
| <b>Tables:</b>     | –                         |
| <b>Figures:</b>    | –                         |
| <b>References:</b> | 34                        |

**Adres autora:** dr n.med. Tomasz Gęca, Katedra i Klinika Położnictwa i Patologii Ciąży, SPSK Nr 1 w Lublinie, ul. Staszica 16, 20-081 Lublin; e-mail: tomgeca@wp.pl

## WSTĘP

Układ insulinopodobnych czynników wzrostu (insulin-like growth factor system) składa się z dwóch ligandów IGF-1 oraz IGF-2 (insulin-like growth factor 1 and 2), dwóch receptorów IGFR-1, IGFR-2 (insulin-like growth factor receptor 1 and 2), 6 białek wiążących IGF - IGFBP1-6 (insulin-like growth factor binding protein) oraz 4 białek pokrewnych IGFBP Rp 1-4 (insulin-like growth factor binding protein-related peptides) [3]. Strukturalne podobieństwo IGF-1 z insuliną oraz jego udowodnione działanie hipoglikemizujące regulowane przez IGFBP sugeruje udział tego liganda w regulacji metabolizmu glukozy [28]. Na podstawie analizy przeprowadzonych dotychczas badań można zakładać, że zmiany zachodzące w stężeniu IGF-1 u kobiet z GDM odgrywają potencjalną rolę nie tylko w rozwoju samej choroby, ale również niektórych powikłań charakterystycznych dla tej właśnie choroby, na przykład makrosomii płodu.

## BUDOWA IGF-1

IGF-1 po raz pierwszy został wyizolowany i zsekwenconowany w 1978 r. [24]. Zaliczono go do grupy peptydów zasadowych, początkowo opisywany jako surowiczy czynnik sulfatacyjny, a następnie jako somatomedyna C. W cząsteczce IGF wyróżnić można 4 domeny, zaczynając od końca aminowego będą to: B, C i A oraz dodatkową domenę D na końcu karboksylowym. Ponadto w rejonie C-końcowym prekursora IGF-1 znajduje się zmienny peptyd E, który jest wycinany podczas powstawania dojrzałej cząsteczki IGF-1 [16]. IGF-1 jest polipeptydem o masie cząsteczkowej 7649 Da, zbudowanym z 70 aminokwasów, występującym w dwóch postaciach prekursorowych: IGF-1A (153 aminokwasy) i IGF-1B (195 aminokwasów) [1].

Gen kodujący IGF-1 w genomie człowieka składa się z 6 eksonów oraz 5 intronów i jest umiejscowiony na 12 chromosomie (12q22-24.1). Proces transkrypcji tego genu zachodzi z dwóch miejsc promotorowych (P1 i P2), które są na końcu 5' dwóch eksonów liderowych. Promotor P1 IGF-1 znajduje się przed eksonem 1, natomiast P2 przed eksonem 2 [22]. Obecność dwóch miejsc promotorowych jest najprawdopodobniej związana z brakiem występowania typowych dla promotorów

genowych sekwencji, TATA-box, CCAAT-box czy też sekwencji bogatych w GC [33]. Występowanie różnych miejsc inicjacji transkrypcji oraz alternatywny splicing pre-mRNA prowadzi do powstania zróżnicowanych form transkryptów genu *IGF-1* w komórkach poszczególnych tkanek. Powstałe w ten sposób białka prekursorowe IGF-1 ulegają potranslacyjnym modyfikacjom przed powstaniem aktywnej postaci IGF-1. Region 5'UTR eksonu 1 jest najbardziej zachowawczym regionem genu, istotnym dla funkcjonowania promotora 1 genu *IGF-1*. translacji mRNA IGF-1 [22]. W organizmie człowieka cztery eksony genu *IGF-1* ulegają alternatywnemu splicingowi, który prowadzi do powstania różnych form mRNA IGF-1, a następnie odmiennych białek prekursorowych IGF-1 [29]. Rola izoform IGF-1 nie jest dokładnie poznana, ale wydaje się, że pełnią różne funkcje w zależności od tkanki [19]. Około 90% całkowitego IGF-1 w surowicy krwi tworzy kompleks z IGFBP-3 i podjednostką kwasowrażliwą (ALS, acid labile subunit) o masie 150 kDa. Formowanie tego kompleksu odbywa się głównie w wątrobie i powoduje wydłużenie czasu połowicznego rozpadu IGF-1 do 12-18 godzin, podczas gdy dla niezwiązanej IGF-1 czas ten wynosi zaledwie kilka minut.

## IGF-1 a zaburzenia metabolizmu węglowodanów w ciąży

W obrębie tkanki tłuszczowej insulinopodobne czynniki wzrostu działają podobnie do insuliny, jest to jednak szesnaście razy słabsze niż insuliny. Przyjmuje się, że IGF-1 hamuje lipolizę, glukoneogenezę, zwiększa transport glukozy do adipocytów oraz zmniejsza uwalnianie wolnych kwasów tłuszczowych [9]. Stwierdzono odwrotną zależność między stężeniem IGF-1 a stężeniem insuliny u kobiet [14]. Obserwowano również związek niskich stężeń IGF-1 z rosnącym ryzykiem rozwoju nietolerancji glukozy oraz cukrzycy typu 2 [25]. Dostępne piśmiennictwo sugeruje również udział IGF-1 w rozwoju powikłań cukrzycy, takich jak nefropatia czy też retinopatia cukrzycowa [14, 30]. Zarówno w ciąży fizjologicznej jak i powikłanej GDM wzrasta wydzielanie hormonów łożyskowych, takich jak hPL (human placental lactogen - ludzki laktogen łożyskowy) i GH (growth hormone - hormon wzrostu, somatotropina). Łożyskowy GH, który wraz z rozwojem ciąży zastępuje przysadkowy GH, począw-

szy od drugiego trymestru pobudza wydzielanie IGF-1 u matki i w ten sposób może przyspieszać transport czynników odżywczych do rosnącego płodu [18, 21]. IGF-1 krążący we krwi obwodowej jest przeważnie wytwarzany przez komórki wątroby i śródbłónka. Uczestniczy w procesie transportu glukozy do insulinowrażliwych tkanek za pośrednictwem swoistych receptorów jak i receptorów insulinowych, działając hipoglikemizująco. W związku z takim profilem działania jego rola w ciąży powikłanej cukrzycą wydaje się niezmiernie ważna. Literatura przedmiotu dostarcza jednak sprzecznych danych na temat stężenia IGF-1 we krwi obwodowej u pacjentek z GDM. Sesti i wsp. stwierdzili obniżone stężenie IGF-1 w surowicy krwi chorych na cukrzycę. Autorzy tego badania sugerują nawet, że obniżony poziom stężenia IGF-1 może być uznawany za wykładnik insulinoporności, a nawet przyczyniać się do rozwoju chorób układu sercowo-naczyniowego w późniejszym wieku u tych pacjentek [27]. Natomiast Lappas nie stwierdziła istotnej statystycznie różnicy pomiędzy stężeniem IGF-1 w surowicy krwi matczynej w przebiegu ciąży fizjologicznej i powikłanej GDM [13]. Można domniemywać, że w związku ze znaczną poprawą jakości opieki nad ciężarnymi z GDM, jaka dokonała się w ostatnich kilkunastu latach, zaburzenia obserwowane przez Sesti i wsp. nie znalazły potwierdzenia w późniejszych doniesieniach. Natomiast Luo i wsp. wykazali wyższe stężenie IGF-1 we krwi obwodowej pacjentek z GDM, między 24-28 oraz 32-35 tygodniem trwania ciąży w porównaniu z grupą kontrolną bez zaburzeń metabolizmu węglowodanów. Wyższe stężenie IGF-1 w surowicy krwi ciężarnych korelowało również z większą masą łożyska w tej grupie kobiet [18]. Autorzy cytowanej wyżej pracy sformułowali wniosek dotyczący wprost proporcjonalnej zależności między surowiczym stężeniem IGF-1 kobiet ciężarnych a wydolnością łożyska, lepszym zaopatrzeniem płodu w krew i w związku z tym przyspieszonym wzrastaniem płodu. Matuszek i wsp. również potwierdzili wyższe stężenie IGF-1 w surowicy krwi ciężarnych w chwili rozpoznania GDM w porównaniu do zdrowych ciężarnych w analogicznym wieku ciążowym konkludując, że zmiany te mogą być wynikiem reakcji kompensacyjnej organizmu na hiperinsulinemię i narastającą insulinoporność [20].

#### WPŁYW IGF-1 NA WZRASTANIE PŁODU W GDM

Jednak bezpośredni wpływ surowiczego, matczynego stężenia IGF-1 na proces wzrastania płodu wydaje się mało prawdopodobny [2]. Krążący w krwiobiegu matki IGF-1, jako związek o masie cząsteczkowej większej od 1 kD, nie przekracza bariery łożyskowej o czym może świadczyć jego wyższe stężenie w surowicy krwi matczynej w porównaniu do stężenia w surowicy krwi płodowej [2, 4]. Interesujących wyników dostarczyło doniesienie Zhu i wsp. Autorzy stwierdzili, że wyższe stężenie IGF-1 w surowicy krwi ciężarnej między 11 a 14 tygodniem ciąży jest związane z większym

ryzykiem rozwoju GDM [34]. Wynik tego badania wskazywałby na pewną rolę jaką odgrywa IGF-1 w etiopatogenezie GDM już w pierwszym trymestrze ciąży; wymaga to dalszych badań klinicznych.

Większość badaczy uważa, że w ciążach niepowikłanych cukrzycą, IGF-1 jest jednym z najważniejszych czynników wzrostowych *in utero* [6, 8, 32]. Schwartz i wsp. donoszą, że wzrost stężenia IGF-1 we krwi pępowinowej odpowiada za przyspieszenie wewnątrzmacicznego wzrastania płodu, a spadek surowiczego stężenia IGFBP-1 u pacjentek z cukrzycą w ciąży powoduje zwiększenie biodostępności IGF-1, co prowadzi do rozwoju makrosomii [26]. Teorię tę potwierdzili Luo i wsp., wykazując pozytywną korelację między stężeniem insuliny i IGF-1 u płodu, a urodzeniową masą ciała noworodka [18]. Według większości autorów stężenie IGF-1 we krwi pępowinowej rośnie wraz ze wzrostem masy ciała noworodków urodzonych w terminie, jak i wcześniaków [10, 23, 32]. Nieliczni badacze jednak nie potwierdzają takiej zależności [31, 33]. W badaniu Lindsaya i wsp. stwierdzono istotnie statystycznie wyższe stężenie IGF-1 w surowicy krwi pępowinowej w grupie noworodków urodzonych przez matki z GDM w porównaniu do grupy kontrolnej [17]. Udowodniono, że znaczący wpływ na wydzielanie IGF-1 u płodu ma insulina [7]. Uzyskane przez cytowanych badaczy wyniki tłumaczyć można zwiększonym zaopatrzeniem płodu w glukozę w przypadku GDM, wtórnym zwiększeniem sekrecji płodowej insuliny oraz wzrostem stężenia IGF-1 we krwi pępowinowej. W przeciwieństwie do badań przedstawionych wyżej, odmienne wyniki wykazano w innych doniesieniach [12, 13]. Rozbieżności w wynikach cytowanych badań, mogą wynikać z różnego stopnia wyrównania GDM u badanych pacjentek. Na uwagę zasługuje to, iż w badaniu Lindsaya i wsp. urodzeniowa masa ciała noworodków matek z GDM była statystycznie wyższa niż w grupie kontrolnej, co może pośrednio sugerować brak optymalnego wyrównania GDM.

Dostępne są doniesienia opisujące wzajemną korelację rosnącą między stężeniem IGF-1 we krwi pępowinowej noworodka a jego masą urodzeniową oraz korelację malejącą między stężeniem IGFBP-1 we krwi pępowinowej noworodka a jego masą urodzeniową w warunkach fizjologicznych [5, 15].

Reasumując, należy stwierdzić, że IGF-1 odgrywa istotną rolę w organizmie człowieka, biorąc udział w wielu różnych procesach życiowych. Wciąż są odkrywane jego nowe działania biologiczne. Należy przypuszczać, że pełne zrozumienie molekularnego mechanizmu działania tego białka doprowadzi do poznania etiologii wielu różnych chorób, w tym również GDM, a więc umożliwi zastosowanie nowatorskich metod terapeutycznych. Na podstawie analizy dostępnych doniesień naukowych wydaje się właściwym stwierdzenie, iż proces wzrastania płodu jest złożony, zależny od wielu czynników (m.in. genetycznych, środowiskowych) i nie można tłumaczyć go wyłącznie zmianami w stężeniach IGF-1 w kompartmentcie matczynym czy też płodowym.

## PIŚMIENICTWO

- [1] Barton E.R.: The ABCs of IGF-I isoforms: impact on muscle hypertrophy and implications for repair. *Appl. Physiol. Nutr. Metab.*, 2006; 31: 791-797
- [2] Boyne M.S., Thame M., Bennett F.I., Osmond C., Miell J.P., Forrester T.E.: The relationship among circulating insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins-1 and -2, and birth anthropometry: a prospective study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 1687-1691
- [3] Clemmons D.R.: Metabolic actions of insulin-like growth factor-I in normal physiology and diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North. Am.*, 2012; 41: 425-443
- [4] Di Piro J.T., Talbert R., Yee G.C., Matzke G.R., Wells B.G., Posey L.M.: *Pharmacotherapy*. 7th edition. McGraw Medical, New York 2008
- [5] Gibson J.M., Aplin J.D., White A., Westwood M.: Regulation of IGF bioavailability in pregnancy. *Mol. Hum. Reprod.*, 2001; 7: 79-87
- [6] Giudice L.C., de Zegher F., Gargosky S.E., Dsupin B.A., de las Fuentes L., Crystal R.A., Hintz R.L., Rosenfeld R.G.: Insulin-like growth factors and their binding proteins in the term and preterm human fetus and neonate with normal and extremes of intrauterine growth. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995; 80: 1548-1555
- [7] Gluckman P.D., Pinal C.S.: Regulation of fetal growth by the somatotropic axis. *J. Nutr.*, 2003; 133: 1741S-1746S
- [8] Holt R.I.: Fetal programming of the growth hormone-insulin-like growth factor axis. *Trends Endocrinol. Metab.*, 2002; 13: 392-397
- [9] Jóźków P., Mędraś M.: Hormon wzrostu i IGF-1 jako substancje dopingujące w sporcie wyczynowym. *Endokrynol. Pol.*, 2009; 5: 389-394
- [10] Kajantie E., Hytinen T., Koistinen R., Risteli J., Rutanen E.M., Sepälä M., Andersson S.: Markers of type I and type III collagen turnover, insulin-like growth factors, and their binding proteins in cord plasma of small premature infants: relationships with fetal growth, gestational age, preeclampsia, and antenatal glucocorticoid treatment. *Pediatr. Res.*, 2001; 49: 481-489
- [11] Kamenický P., Mazziotti G., Lombès M., Giustina A., Chanson P.: Growth hormone, insulin-like growth factor-1, and the kidney: pathophysiological and clinical implications. *Endocr. Rev.*, 2014; 35: 234-281
- [12] Kanai Y., Kamoda T., Saito M., Fujiyama S., Nishimura K., Iwabuchi A., Miyazono Y., Hamada H., Sumazaki R.: Cord blood insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins and adiponectin, and birth size in offspring of women with mild gestational diabetes. *Early Hum. Dev.*, 2016; 93: 39-42
- [13] Lappas M.: Insulin-like growth factor-binding protein 1 and 7 concentrations are lower in obese pregnant women, women with gestational diabetes and their fetuses. *J. Perinatol.*, 2015; 35: 32-38
- [14] Lecomte P., Lecureuil N., Lecureuil M., Lemonnier Y., Mariotte N., Valat C., Garrigue M.A.: Sex differences in the control of sex-hormone-binding globulin in the elderly: role of insulin-like growth factor-I and insulin. *Eur. J. Endocrinol.*, 1998; 139: 178-183
- [15] Lee P.D., Lustig R.H., Lenders C., Baillargeon J., Wilson D.M., Glaser Pediatric Research Network Obesity Study Group: Insulin-like growth factor binding protein 1 predicts insulin sensitivity and insulin area-under-the-curve in obese, nondiabetic adolescents. *Endocr. Pract.*, 2016; 22: 136-142
- [16] LeRoith D.: Insulin-like growth factors. *Seminars in Medicine of Beth Israel Deaconess Medical Center. N. Engl. J. Med.*, 1997; 336: 633-640
- [17] Lindsay R.S., Westgate J.A., Beattie J., Pattison N.S., Gamble G., Milnehall L.F., Breier B.H., Johnstone F.D.: Inverse changes in fetal insulin-like growth factor (IGF-1) and IGF binding protein-1 in association higher birth weight in maternal diabetes. *Clin. Endocrinol.*, 2007; 66: 322-328
- [18] Luo Z.C., Nuyt A.M., Delvin E., Audibert F., Girard I., Shatenstein B., Cloutier A., Cousineau J., Djemli A., Deal C., Levy E., Julien P., Fraser W.D.: Maternal and fetal IGF-I and IGF-II levels, fetal growth, and gestational diabetes. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2012; 97: 1720-1728
- [19] Matheny R.W. Jr, Nindl B.C., Adamo M.L.: Mini review: Mechano-growth factor: a putative product of IGF-I gene expression involved in tissue repair and regeneration. *Endocrinology*. 2010; 151: 865-875
- [20] Matuszek B., Lenart-Lipińska M., Burska A., Paszkowski T., Smoleń A., Nowakowski A.: Increased serum insulin-like growth factor-1 levels in women with gestational diabetes. *Adv. Med. Sci.*, 2011; 56: 200-206
- [21] McIntyre H.D., Zeck W., Russell A.: Placental growth hormone, fetal growth and the IGF axis in normal and diabetic pregnancy. *Curr. Diabetes Rev.*, 2009; 5: 185-189
- [22] Mittanck D.W., Kim S.W., Rotwein P.: Essential promoter elements are located within the 5' untranslated region of human insulin-like growth factor-I exon I. *Mol. Cell. Endocrinol.*, 1997; 126: 153-163
- [23] Osorio M., Torres J., Moya F., Pezzullo J., Salafia C., Baxter R., Schwander J., Fant M.: Insulin-like growth factors (IGFs) and IGF binding proteins-1, -2, and -3 in newborn serum: relationships to fetoplacental growth at term. *Early. Hum. Dev.*, 1996; 46: 15-26
- [24] Rinderknecht E., Humbel R.E.: The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J. Biol. Chem.*, 1978; 253: 2769-2776
- [25] Sandhu M.S., Heald A.H., Gibson J.M., Cruickshank J.K., Dunger D.B., Wareham N.J.: Circulating concentrations of insulin like growth factor-I and development of glucose intolerance: a prospective observational study. *Lancet*, 2002; 359: 1740-1745
- [26] Schwartz R., Teramo K.A.: Effects of diabetic pregnancy on the fetus and newborn. *Semin. Perinatol.*, 2000; 24: 120-135
- [27] Sesti G., Sciacqua A., Cardellini M., Marini M.A., Maio R., Vatrano M., Succurro E., Lauro R., Federici M., Perticone F.: Plasma concentration of IGF-I is independently associated with insulin sensitivity in subjects with different degrees of glucose tolerance. *Diabetes Care*, 2005; 28: 120-125
- [28] Sjögren K., Wallenius K., Liu J.L., Bohlooly M., Pacini G., Svensson L., Törnell J., Isaksson O., Åhrén B., Jansson J.O., Ohlsson C.: Liver derived IGF-1 is of importance for normal carbohydrate and lipid metabolism. *Diabetes*, 2001; 50: 1539-1545
- [29] Tan D.S., Cook A., Chew S.L.: Nucleolar localization of an isoform of the IGF-I precursor. *BMC Cell Biol.*, 2002; 3: 17
- [30] Triebel J.: Role of IGF-1 and glycaemic control in diabetic retinopathy. *Eur. J. Clin. Invest.*, 2012; 42: 804
- [31] Varvarigou A., Vagenakis A.G., Makri M., Beratis N.G.: Growth hormone, insulin-like growth factor-I and prolactin in small for gestational age neonates. *Biol. Neonate*, 1994; 65: 94-102
- [32] Verhaeghe J., Van Bree R., Van Herck E., Laureys J., Bouillon R., Van Assche F.A.: C-peptide, insulin-like growth factors I and II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in umbilical cord serum: correlations with birth weight. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1993; 169: 89-97
- [33] Wang H.S., Lim J., English J., Irvine L., Chard T.: The concentration of insulin-like growth factor-I and insulin-like growth factor-binding protein-3 in human umbilical cord serum at delivery: relation to fetal weight. *J. Endocrinol.*, 1991; 129: 459-464
- [34] Zhu Y., Mendola P., Albert P.S., Bao W., Hinkle S.N., Tsai M.Y., Zhang C.: Insulin-like growth factor axis and gestational diabetes mellitus: a longitudinal study in a multiracial cohort. *Diabetes*, 2016; 65: 3495-3504

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.